	100/			
167		ī	1	
秦 会	Х	Y	m	R
3-118	.↓ŢŅ Me	0	1	н
3-119	√√N Ne Me	0	2	н
3-120	∭N _N Me	0	3	н
3-121	.↓↓N Ne Me	o	4	н
3-122	N N Me	0	5	н
3-123	N N Me	0	ŧ	MeO
3-124	↓ N N Me	0	1	CI
3-125	√C\N N Me	\$	1	н
3-126	(Time)	s	3	н

【0164】 【表71】

169	100/			1
判示化合物 番 号	x	Υ	m	R
3-127	ĹŢŅ ġŧ	0	1	н
3-128	ĹŢ,	s	1	н
3-129	N Pr	0	1	Ħ
3-130	JON Pr	0	1	CI
3-131	∭N N 1 Pr	0	1	н
3-132	↓ N N i Pr	s	1	н
3-133	∭N Bu	o	1	н
3-134	N Bz	0	ı	н
3-135	L(TN) Bz	0	3	н

[0165] [表72]

171				1
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
3-136	N N Ba	s	1	н
3-137	(√N) Ne	0	1	н
3-138	Z-E-t	0	1	н
3-139	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	1	н
3-140	N N Be	\$	1	н
3-141	ĊŢŗ}	0	1	H
3-142	ĊŢŅ Me	0	1	н
3-143	TN Ne	o	1	н
3-144	√N Me	0	1	н

【0166】 【表73】

173				1
列示化合物 番号	х	Y	m	R
3-145	N N Me	s	1	н
3-146	MeO CON	0	1	н
3-147	MeO N	0	2	н
3-148	MeO N	0	3	н
3-149	MeO NeO	0	4	н
3-150	Me O N	0	5	н
3-151	Me O N	s	1	н
3-152	MeQ N	s	2	н
3-153	Me Me	0	I.	Me

[0167] [表74]

175				
利示化合物 番号	x	Y	m	R
3-154	Me MeO N	0	2	Me
3-155	MeO N	0	1	P
3-156	Meo N	0	1	Ci
3-157	Meo N	o	1	H
3-158	MeO N	0	2	н
3-159	MeO N	0	1	MeO
3-160	MeO N	s	1	н
3-161	MeO N	0	1	н
3-162	Pr N MeO N	s	1	н

[0168] [表75]

	(30)			
177		,		
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
3-163	MeO N	0	1	H
3-164	i Bu Neo N	0	1	н
3-165	i Bu Neo N	s	1	н
3-166	B to N	0	1	н
3-187	E to N	0	l	MeO
3-168	E tO N	0	1	Cl
3-169	E to No	0	2	Н
3-170	E tO N	o	3	н
3-171	Me N	ş	ı	н

[0169] [表76]

特開2000-1487 180

179				
例示化合物 番号	x	Υ	m	R
3-172	Eto N	\$	4	Εŧ
3-178	Pro N	0	1	н
3-174	Pro N	s	l	Н
3-175	iPro N	0	1	н
3-178	1Pro N	o	3	н
8-177	BuO N	0	1	н
3-178	i BuO	0	1	Н
3-179	sBuO N	٥	1	н
3-180	t BuO	o	1	н

[0170] [表77]

181				18
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
3-181	Buo N	0	1	н
3-182	Bro N	0		н
3-183	MeO N Me N	o	1	н
3-184	MeO Mc Br N	0	1	н
3-185	EtO N	0	1	н
3-186	P No.	0	1	Н
3187	P No	0	1	н
3-188	C1 N Me N	0	1	н
3-189	C1 N Et N	0	1	н

[0171] [表78]

183				1
例示化合物 番号	х	Y	m	R
3-190	E I N	٥	ı	н
3-191	Br L N	0	1	н
3-192	CF3 Ne	0	ı	Н
3-193	CF3 CF3	0	1	н
3-194	Me V V CF ₂	0	1	н
3-195	CF3 CH	0	ı	н
3-196	Me Br N Me Ne Me	٥	1	н
3-197	C1 TN Me	0	1	Ħ
3-198	Br TN	o	2	Ħ

[0172] [表79]

	-04/			
185			***************************************	
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
3-199	t Bu	0	1	н
3-200	HO N	0	i	н
3~201	Me V Me	٥	1	н
3-202	CI CIN	o	1	н
3-203	F N	0	1	н
3-204	Br N Bro	0	1	н
3-205	Ne C1	0	1	н
3-206	Me Me HO N	o	1	н
3-207	Me Me Ho N	0	2	н

[0173] [表80]

187				1
例示化合物 番号	x	Y	m	R
3-208	Me Me HO N	0	3	н
3-209	Me Me HO N	s	1	н
3-210	Me Me HO N	0	1	Me
3-211	Me Me HO N	0	1	MeO
3-212	Me Mc HO N	0	1	CI
3-213	Me No.	o	i	н
3-214	Me IN	0	2	н
3-215	Me N	٥	3	н
3-216	∭Me N	o	4	H

[0174] [表81]

189				
例示化合物 書号	х	Y	m	Ŕ
3-217	Me N N	o	5	Н
3-218	\(\frac{\times}{2}\)	0	i	MeQ
3-219	\(\times_{\text{N}}^{N}\) \(\text{N}\) \(\text{N}\)	0	ŧ	Cı
3-220	Me N N	s	1	н
3-221	Me N	s	3	Ħ
3-222		0	1	н
3-223	Et N	s	1	н
3-224	\(\sqrt{\frac{n}{n}}\) \(\sqrt{\frac{n}{n}}\)	0	ı	н
3-225	Pr (In)	o	1	CI

[0175] [表82]

191				1
對示化合物 番号	х	y	m.	R
3-226	IPr IN	٥	1	н
3-227	LIPT N	s	1	H
3-228	, CVN N	0	ı	Н
3-229	Hz N N	0	1	Ħ
3-230	₽. P.	0	3	н
3-231	B.Z.	s	1	н
3-232	Me (\frac{N}{N})	٥	1	н
3-233		0	1	н
3-234	ÇÎN ĕx	0	1	н

[0176]

* * [283]

	" " " " " " " " " " " " " " " " " " "			
例示化合物 套号	x	Y	m	R
3-235	Bz N	s	ı	н
3-236	Me N Me	0	1	Ħ

<u>表 4</u> 【0177】 【化12】

* * 【表84】

[0178]

193

例示化合物 Х R m 番号 4-1 0 Н 4-2 0 2 Н 4-3 0 3 H 4-4 0 H 4-5 0 MeO 4-6 s Ħ Ĺ

> 0 1 MeO

٥ 1 Cl

0 1 Me

[0179] [表85]

4-7

4-8

4-9

195				
例示化合物 番号	Х	Y	m	R
4-10	ŬN H	\$		MeO
4-11	ŬŅ Me	0	1	н
4-12	(TN)→ Me	0	2	н
4-13	()(N N Me	0	3	н
4-14	© N Ne Me	0	4	н
4-15	(C)N Ne Me	0	5	н
4-16	(CTN) Me	s	1	н
4-17	()N Ne Me	s	2	н
4-18	N N Me	o	1	MeO

[0180] [表86]

197					13
例示化合物 番号	х	Y	m	R	
4-19	(TN)→ Me	0	1	EtO	
4-20	(T _N)→ Me	0	1	Ci	
4-21	() N Ne	0	ı	F	•
4-22	N N Me	٥	1	Me	
4-23	()N N Me	0	1	(Pr	Y
4-24	(C)N N Me	٥	2	Et	
4-25	(C)N N Me	s	1	CI	
4-26	(C)N N Me	s	1	Me	
4-27	ON.	0	ı	н	-

[0181] [表87]

199				
例示化合物 番号	х	Y	m	R
4-28	()v E₁	0	2	fi
4-29	Cin- Bt	0	3	t Bu
4-30	CL'n>	0	i	Me
4-31	CIN- BI	0	ı	MeO
4-32	CIN-	s	ı	н
4-33	()N Èt	\$	1	PrO
4-34	CN EL	s	1	Me
4-35	Ch.	0	1	н
4-36	(In)	0	3	н

[0182] [表88]

201	1,4007			
列示化台物 番号	х	Y	m	R
4-37	Ďr Pr N	0	ı	F
4-38	OTN PT	s	1	н
4-39	○N i Pr	0	i	н
4-40	CN N i Pr	0	2	н
4-41	ÇN≯ i Þr	s	1	н
442	ON N 1 Pr	s	5	CI
443	N Bu	0	ı	Н
4-44	CTN Bu	0	4	н
4-45	CVN Bu	s	1	н

[889] [表89]

203				
例示化合物 番 号	х	Y	m	R
4-46	MeO N	o	ı	н
4-47	MeO N	٥	3	н
4-48	MeO N	s	1	н
4-49	MeO N N Me	0	1	н
4-50	MeO N Me	0	2	н
4-51	MeO N Me	o	3	Ħ
4-52	MeO N N Me	o	4	н
4-53	MeO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	5	н
4-54	MeO N Me	s	1	Н

[0184] [表90]

205				
列示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-55	MeO No Me	s	3	н
4-56	MeO N Ne	9	l	Me
4-57	MeO CLN Me	0	1	MeO
4-58	MeO No Me	o	1	F
4-59	MeO N Me	o		CI
4-60	Meo CN	0	1	н
481	MeO Kt	0	2	Н
4-62	MeO Ch	o	1	MeO
4-63	MeO N	s	1	н

【0185】 【表91】

207				
列示化合物 番号	x	Y	m	R
4-64	MeO NPr	0	1	н
4-65	MeO N	s	1	H
4~66	MeO N	0	i	н
4-67	MeO N	o	1	н
4-68	MeO N	5	i	н
4-69	E to N N N N N N N N N N N N N N N N N N	o	1	н
4-70	B t O N Me	0	1	MeO
4-71	E to N Me	0	1	Cl
4-72	BtO N	0	2	н

[0186] [表92]

209					2
例示化合物 番号	х	Y	B	R	
4-73	E to N Me	0	3	н	
4-74	E t O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	s	1	н	
4-75	EtO N N Me	\$	4	Et	
4-76	Pro Nhe	o	1	н	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
4-77	Pro N Ne	s	ı	н	
4-78	i Pro N Me	0	1	н	
4-79	i Pro N Me	0	3	Ħ	,
4-80	BuO N Ne	0	1	Ħ	
4-81	i BuO NMe	٥	1	н	

【0187】 【表93】

211				
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-82	s BuO N Ne	o	1	H
4-83	t BuO	0	1	Ħ
4-84	BuO N	0	1	Н
4-85	B _Z O N	o	1	н
4-86	MeO N Me Me	o	1	н
4~87	MeO N Br N Me	0	i	н
488	E tO N F Ne	0	1	н
4-89	F Me	0	1	н
4-90	r CN	0	1	н

[0188] [表94]

例示化合物 番号	x	Y	m	R
4-91	C1 N Me Ne	0	1	н
4-93	C1 N Bt N Et	٥	1	Н
4-93	Et N N Me	0	1	н
4-94	Br N N Me	o	ı	н
4-95	CF ₃ N N Br Me	0	1	н
4-86	CF ₃ N C1 Me	0	1	н
4-97	ÇN N CF3 Me	0	1	H
4-98	CF ₃ N N Me	o	1	н
4-99	Br N Me Ne Me	0	ı	н

[0189] [表95]

215				2
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-100	CI NA	٥	1	н
4-101	Br N N Me Me	0	į	н
4-102	tBu N N Me	0	1	н
4-103	HO N N Me	0	1	н
4-104	N N Me Me	o	1	н
4-105	C1 Ne	0	1	н
4-106	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	1	н
4-107	Br N BeO Me	٥	1	н
4-108	C1 Me	О	1	н

[0190] [表96]

	110/				Act Di
217					218
例示化合物 番 号	×	Y	m	R	
4-109	Me No Me	0	1	н	
4-110	Me Ne Me	o	2	Ħ	
4-111	Me No HO No Me Me	0	3	н	
4-112	Me No No Me	s	1	н	
4-113	Me N HO N Me Me	O	1	Me	
4-114	Me Ne Me	0	1	MeO	
4-115	Me N HO N Me Me	0	1	CI	
4-116	↓ CYN H	0	ı	н	
4-117	\(\text{N}\)	s	1	н	

[0191] [表97]

219				
列示化合物 番号	x	Y	m	R
4-118	_(CN) Me	0	1	н
4-119	.↓↓N Ne	٥	2	н
4-120	N N Me	0	3	н
4-121	∭N N Me	0	4	н
4-122	.↓○\n\ Me	0	5	н
4-123	↓ N N Me	o	l	MeQ
4-124	∭N Me	. 0	1	Cl
4-125	√√n Me	s	1	н
4-126	N N Me	s	3	н

[0192] [表98]

221	(112)				222
列示化合物 番号	x	y	th	R	
4-127		0	1	н	
4-128	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	s	1	н	
4-129	, CV _N	o	1	н	
4-130	N Pr	o	1	Cl	
4-131	N Z i Pr	0	1	н	
4-132		s	1	H	
4-133	N N Bu	٥	1	н	
4-134	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	٥	1	н	
4-135	↓ N N Bz	0	3	Ħ	

[899]

	11137			
223				
利示化合物 番 号	x	¥	m	R
4-136	N N Bz	s	1	н
4-137	()N No Me	0	1	н
4-138	(N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	1	н
4-139	N Ba	0	1	н
4-140	(N N B±	s		н
4-141	(C) N	0	ı	н
4-142	Ċ\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	0	1	н
4-143	N Me	o	1	н
4-144	√N Me Me	С	1	H

[0194] [表100]

225					22
例示化合物 番号	x	Y	m	R	
4-145	N Me	8	1	н	
4-146	MeO N	o	1	н	
4-147	MeO N	0	2	н	
4-148	MeO NA	0	3	н	
4-149	MeO N	o	4	н	
4-150	Me M	0	5	н	
4-151	MeO N	s	ı	н	
4-152	MeO CYN	s	2	н	
4-153	MeO N	0	Į.	Me	

【0195】 【表101】

227				2
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-154	MeO N	٥	2	Me
4-155	Meo N	0	1	F
4-156	Me Me	0	1	Cı
4-157	MeO N	0	1	н
4-158	MeO N	0	s	н
4-159	MeO N	0	1	MeO
4-160	MeO N	5	1	н
4-161	MeO N	٥	1	н
4-162	MeO N	\$	ı	н

[0196] [表102]

229				
列示化合物 番 号	x	Ÿ	m	Ř
4-163	Meo N	0	ı	н
4-164	MeO N	0	l	н
4-165	I Bu MeO N	s	ı	н
4-168	Eto N	o	1	н
4-167	B t O	0	1	MeO
4-168	Eto N	0	ı	CI
4-169	E10 N	0	2	н
4-170	E t O	0	3	н
4-171	E 10 N	s	1	н

[0197] [表103]

	11117				
231					2.
列示化合物 番号	x	Y	m	R	
4-172	E to N	s	4	Et	
4-173	Pro Ne	0	1	н	
4-174	Pro N	s	1	н	
4-175	iPro N	0	1	н	
4-176	iPro Ne	o	3	н	
4-177	Me BuO N	0	1	н	***************************************
4-178	i BuO	0	1	н	***************************************
4-179	gBuO CN	a	1	н	-
4-180	Me tBuO N	o	1	н	

[8104]

233				
門示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-181	BuO N	0	1	н
4-182	Me BaO N	o	1	н
4-183	Me Me Me Me Me Me	0	1	н
4-184	MeO N N	o	1	н
4-185	Eto N	0	i	н
4-186	Me F √N F N	0	1	н
4-187	F Ne	0	1	н
4-188	C1 Ne Me N	0	ı	н
4-189	CI THE	0	ı	н

[8105]

235				2
例示化合物 番号	x	Y	m	R
4-190	Et N	0	1	н
4-191	Br N	0	1	н
4-192	CF3 We	0	ı	н
4-193	CF3 CIN	0	1	Ħ
4-194	Me N CF3	0	1	н
4-195	CF3 We	0	I	н
4-196	Br N Me Me	٥	1	н
4-197	F N	0	1	н
4-198	Br N	0	2	н

[0200] [表106]

237				
例示化合物 番号	x	Ÿ	m	R
4-199	tBu N	0	1	H
4-200	HO N	o	1	н
4-201	Me N Ne	0	1	н
4-202	CI CIN	٥	1	н
4-203	F No	o	1	н
4-204	Br No	0	ı	н
4-205	\$-2-2-	o	1	н
4-206	Me Me HO Ne	0	1	н
4-207	Me Me	0	2	Н

【0201】 【表107】

239					24
例示化合物 番 号	x	Y	m	R	
4-208	Me Me HO N	o	3	Н	
4-209	Me Me HO N	s	1	н	
4-210	Me Me HO N	0	1	Me	
4-211	Me Me HO W	c	1	MeO	
4-212	Me Ne No	0	1	C1	
4-213	Me N N	٥	1	н	
4-214	Me N	0	2	н	
4-215	\(\sqrt{\sq}\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}}}}}} \signtimesept\signtifta}\signtifta}\signtifta}\sightimesept\signtifta}\signtifta}\signtifta}\signtifta}\signtifta\signtifta}\signtifta\signtifta}\signtifta\sintitita\sintiin}\sightifta\sintiin}\signtifta\sintiin}\exi\signtifta\sintiinita\sint{\sinii}}}}\exi\exi\exi\exi\sintiniin}\exi\signtifta\sintiin}\sig	0	3	н	
4-216	Me N	0	4	Ħ	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,

【0202】 【表108】

	1144/			
241				
示化合物 番号	x	Y	m	R
4-217	Me ↓ N	0	5	H
4-218	Me ↓ N	0	Į	MeO
4-219	Me No	0	1	Cl
4-220	\$\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	s	1	н
4-221	Me N	s	3	н
4-222	\(\sqrt{\sqrt{N}}\) \(\sqrt{\sqrt{N}}\)	o	1	н
4223	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	5	ì	н
4-224	\(\frac{\h}{\h}\) Pr	0	1	н
4-225		0	1	CI

【0203】 【表109】

	140/			
243				
門示化合物 番 号	x	Y	m	R
4-226	L N	0	1	Н
4-227	iPr N	s	1	H
4~228	₩ N	0	1	н
4-229	Bx N N	0	1	н
4-230	Bz N	0	3	н
4-231	Bz N N	s	Į	н
4-232	(Tr.) Ne	o	1	н
4-233	Ç.z.	0	1	н
	Βź	Г	T	T

[0204]

4-234

	* * [表1]	101		
例示化合物 番号	x	Y	m	R
4-235	Ç\N N N	s	1	н
4-236	Me N Me	0	1	н

表 5 【0205】 【化13】

$$X \longrightarrow CH_2 \longrightarrow Y \longrightarrow NH_2$$

【表111】

70 FT 11 6 41				
例示化合物 番号	х	Y	m	R
5-1	© N N N	0	1	н
5-2	Ç, Z Z, Z Z, Z	0	2	н
5-3	Z Z Z T	0	3	Н
5-4	HZ ZZ	o	4	н
55	CYN N N N	0	5	MeO
5-6	N ZH	s	1	н
5-7	CZZZ H	0	¥	MeO
5-8	©ZN H	٥	1	Cı
5-9		0	1	Me

【0207】 【表112】

9.87

247				
例示化合物 番 号	X	Υ	m	R
5-10	(C)N H	S	1	MeO
5-11	N Me	0	1	н
5-12	N Me	0	2	н
5-13	◯\N Ne	o	3	H
5-14	N Nde	0	4	н
615	N Me	0	5	н
5-16	CTN → Me	s	ŧ	н
5-17	N Me	s	2	Н
5-18	N Me	0	1	MeO

[0208] [表113]

249				1	25
例示化合物 番号	х	Y	т	R	
5-19	()N N Me	0	ŧ	ΕŧΟ	
5-20	(∵N) Me	0	1	Cl	
5-21	(TN)→ Me	0	l	F	
5-22	(N N Me	o	l	Me	
5-23	CV Ne Me	0	1	iPr	
5-24	N Ne Me	o	2	£t	
5-25	N Ne	s	1	Cl	
5-26	(C)N Ne Me	s	2.4	Me	
5-27		0	1	н	

[0209] [表114]

251				25
例示化合物 番 号	х	Y	m	R
5~28	N N N Pit	0	2	н
5-29	N N Et	0	3	tBu
5-30	C\N Et	0	1	Me
2-31	N N Bt	0	1	MeO
5-32	€t Et	s	ı	н
5-33	N Et	\$	1	PrO
5-34	N N Et	\$	1	Me
5~35	CV _N Pr	0	ι	н
5-38	Ç, Pr.	o	3	Ħ

【0210】 【表115】

253				á
例示化合物 4番号	х	Y	m	R
5-37	N Pr	0	ı	F
5-38	○N N Pr	ŝ	1	н
5-39	○N N i Pr	0	1	н
5-40	N 1 Pr	o	2	н
5-41	Z Z Pr	s	1	н
5-42	N 1 Pr	8	5	Ci
5-43	N N N u	0	1	н
5-44	N Bu	0	4	н
5-45	CTN Bu	s	1	н

[0211] [表116]

255				2
例示化合物 書 号	x	Y	м	R
5-46	MeO NH	0	ŧ	н
547	MeO CIN	0	3	н
5-48	MeO N	s	1	Н
5-49	MeO N Ne	0	ŧ	Н
5-5C	MeO Ne	0	2	н
5-51	MeO Ne	٥	3	Ħ
5-52	MeO Ne	0	4	Н
5-53	MeO No Me	٥	5	н
5-54	MeO N	Ş	-	н

【0212】 【表117】

257				2
例示化合物 書 号	Х	Y	m	R
5-55	MeO N N Me	s	s	н
5-58	MeO N Me	o	l	Me
5-57	MeO N Me	0	1	MeO
5-58	MeO No Me	0	1	F
5-59	MeO No Me	0	1	Cl
560	MeO N	o	1	н
5-61	MeO N Et	o	2	н
5-62	MeO N	0	1	MeO
5-63	MeO N	s	1	н

[0213] [表118]

259				2
資示化合物 器 号	х	γ	m	R
5-64	MeO NPr	0	1	н
5-65	MeO TN	s	1	н
5-66	MeO N	0	1	н
5-67	MeO N	0	1	н
5-68	MeO N	\$	1	н
5-69	EtO N N Me	0	1	н
5-70	E to N Me	o	1	MeO
5-71	B10 N N Me	0	ı	CI
5-72	B t O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	ŝ	н

[0214] [表119]

261				á
例示化合物 番 号	х	Y	m	R
5-73	E tO N Me	0	3	н
5-74	EtO N N Me	S	Į	н
5-75	E to N N Me	s	4	Et
576	Pro N Ne	o	l	н
5-77	PrO N N Me	s	1	н
5-78	i Pro N N Me	o	1	н
5-79	i Pro N Me	0	3	н
5-80	BuO N Me	0	1	н
5-81	i BuO N Me	0	1	н

[0215] [表120]

特開2000-1487

263					26
例示化合物 番 号	х	Y	m	R	
5-82	s BuO N Me	0	1	н	
5-83	t Bu O N N N N N N N N N N N N N N N N N N	o	l	Н	
5-84	BuO N Pr	0	1	н	
5-85	B _X O N N Me	0	1	н	
5-86	MeO N N N Me	0	1	н	
5-87	MeO N Br N Me	٥	1	н	
5-88	EtO N F Me	٥	1	н	
5-89	F N F Me	0	1	н	
5-90	P C N	o	1	н	

[0216] [表121]

265				
例示化合物 書 号	X	Y	m	R
5-91	C1 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0	1	Н
5-92	C1 N Et	0	1	Н
5-93	Et N N Me	٥	1	н
5-94	Br N Me	0	ı	Н
5-95	CF ₃ N N Br Me	0	Į	н
5-98	CF ₃ N	0	ì	н
5-97	CF3 Me	o	1	н
5-98	CF ₃ N	0	1	н
5-99	Br N Me Ne Me	0	1	н

[0217] [表122]

267				
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-100	C1 N N Ne	0	ı	н
5-101	Br N N Me Me	0	l	н
5-102	t Bu N Me	0	1	н
5-103	HO N Ne	0	1	н
5-104	N Me Me	0	1	H
5-105	CI N CI Me	0	1	н
5-106	F Ne	0	1	н
5-107	Br N Bro Me	٥	ı	н
5-108	C1 Me	0	1	н

[0218] [表123]

	(136)			
269				ź
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-109	Me No No Me Me	o	1	н
5-110	Me No No Me	o	2	н
5-111	Me Ne Me	0	3	н
5-112	Me Ne Me	s	ı	н
5-113	Me Ne Me	o	1	Me
5114	Me No Me	٥	1	MeO
5-115	Me Ne Me	0	1	CI
5-116	\(\sqrt{n}\)	0	-	н
·····	·			

S

H

[0219] [表124]

5-117

271	(1377)			2
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-118	N N Ne	0	1	н
5-119	∭N N Me	0	2	н
5-120	7 > X > X > X > X > X > X > X > X > X >	0	3	н
5-121	N N Me	0	4	Н
5-122	∭N Ne	0	5	н
5-123	↓()N N Me	0	1	MeO
5-124	↓ N N Me	0	1	C1
5-125	↓()N Ne	s	1	н
5-126	N N Me	s	3	H

[0220] [表125]

273				2
夠示化合物 番号	x	γ	m	R
5-127	∭N Et	0	1	н
5-128	∭N Et	5	1	н
5-129	N Pr	o	1	н
5-130	N Pr	0	ı	CI
5-131	N N IPr	0	1	н
5-132	N N 1Pr	s	1	н
5-133	N N Bu	0	1	н
5-134	↓ N N Bs	0	1	н
5-135		0	3	н

[0221] [表126]

275				2
例示化合物 套 号	x	γ	m	R
5-136	N N Be	s		н
5-137	N N Me	o	1	н
5-138	ÇN Et	0	Į	н
5-139	ÇN N Ba	0	1	н
5-140	N Bz	s	1	н
5-141	()	a	1	н
5-142	Ů, N Me	0	1	н
5-143	\(\tau\) Me	0	1	н
5-144	√N N Me	0	ì	н

[0222] [表127]

277				2
例示化合物 番号	Х	Y	m	R
5-145	N N Me	s	ı	н
5-146	MeO N	o		н
5-147	Me MeO N	o	2	н
5-148	Me MeO N	0	3	Н
5-149	MeO N	0	4	н
5-150	MeO N	0	5	н
5-151	MeO N	s	1	н
5-152	MeO N	s	2	н
5-153	Me Ne Ne	٥	ı	Me

[0223] [表128]

279				28
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-154	MeO N	0	2	Me
5-155	MeO N	0	1	F.
5-156	Me MeO	0	1	CI
5-157	MeO N	0	1	н
5-158	MeO N	0	2	н
5-159	MeO N	0	1	MeO
5-160	Et N MeO N	s	1	H
5-161	MeO N	o	1	н
5-162	MeO N	s	1	н

[0224] [表129]

	1447			
281				2
例示化会物 書号	x	γ	m	R
5-163	MeO N	o	ı	н
5-164	i Bu N MeO N	0	ı	н
5-165	i Bu NeO N	s	1	н
5-166	Eto N	0	1	Ħ
5-167	Me B t O N	0	1	MeO
5-168	E t O	0	1	C1
5-169	Me EtO N	o	2	Н
5-170	Eto N	0	3	H
5-171	Eto N	s	ı	н

[0225] [表130]

283				2
例示化合物 番 号	x	γ	m	R
5-172	Me E t O N	S	4	Et
5-173	Pro N	0	1	н
5-174	Pro N	ŝ	1	н
5-175	IPro N	0	ı	Н
5-176	iPro N	0	3	н
5-177	Me BuO √N BuO	0	1	н
5-178	i BuO	0	1	н
5-179	sBuO N	0	1	н
5-180	t BuO	o	1	н

[0226] [表131]

285				2	8
例示化合物 書 号	x	γ	m	R	
5-181	BuO N	0	1	н	
5-182	BgO N	0	1	н	
5-183	Me MeO N Me N	0	ı	н	
5-184	MeO N Br N	0	1	н	
5-185	E tO N	0	ı	н	
5-186	F N	٥	1	н	
5-187	Me r ↓ N	0	1	н	
5-188	C1 N Me Me	0	1	H	İ
5-189	C1 N Et	o	1	н	

[0227] [表132]

287				2
例示化合物 番 号	х	Y	m	R
5-190	Et N.	0	1	н
5-191	Me Br N	0	1	н
5-192	CF3 N	0	1	н
5-193	CF3 — Me	0	l	Н
5-194	Me V V	0	1	н
5-195	CF ₃ N	0	1	н
5196	Me Br N Me Me	0	1	н
5-197	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	o	1	н
5-198	Br N	0	2	Н

【0228】 【表133】

289				ź
與示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-199	Me tBu √N	٥	ı	н
5-200	HO N	0		н
5-201	Me N N N Ne	0	1	н
5-202	CI N Me	0	ı	н
5-203	F N	0	1	н
5-204	Br N	0	ı	н
5-205	We	0	1	H
5-206	Me Ne HC Ne	0	1	Н
5-207	Me Me HO N	0	2	н

[0229] [表134]

291				2
列示化会物 番 号	x	γ	m	R
5-208	Me Me HO N Me	0	3	н
5-209	Me Me HO N	s	1	н
5-210	Me Me Ho N Me	0	3	Me
5-211	Me Me HO N Me	0	1	MeO
5-212	Me Me Ni HO N	0	l	Cl
5-213	Me XX	٥	1	н
5-214	Me N	o	2	н
5-215	Me N	٥	3	н
5-216	Me LIN	0	4	н

[0230] [表135]

293					29
例示化合物 番 号	x	Υ	m	R	
5-217	Me N	o	5	н	
5-218	Me N	0	ı	MeO	
5-219	Me N N	0	ı	Cŧ	
5-220	₩. \(\time\)	s	1	н	
5-221	Me N N	s	3	н	
5-222	(2,2)	o	1	н	
5-223		s	1	н	
5-224		0	1	н	
5-225	Pr Pr	٥	1	Cl	

[0231] [表136]

90%

295				- 1
與示化合物 書 号	x	γ	m	R
5-226	IPr N	0	ŧ	Н
5-227	I Pr	s	ì	н
5-228	Bu N	0	į	н
5-229		0	1	Н
5-230	B-22	0	3	н
5-231	Bx N	s	1	н
5-232	Me CTN	٥	1	н
5-233	ÇZZZ ÇZZZ	0	ı	н
5-234	Bz ⟨\N⟩	0	1	н

[0232]

	* *【麦137	1		
例示化合物 番 号	x	Y	m	R
5-235	QN N Px	S	1	Н
5-236	Me N Me	0	1	н

表1ないし表5において、Me=メチル、 t=エチル、 Pr=プロピル、iPr=イソプロピ ル、 Bu=ブチル、 IBu=イソプチル、LBu = ターシャリプチル、 B z = ベンジル、A c = アセ チル、を示す。

号 1-11、1-16、1-18、1-22、1-2 7, 1-49, 1-50, 1-54, 1-56, 1-9

8, 1-100, 1-109, 1-129, 1-14 6, 1-155, 1-156, 1-229, 1-23

7, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11.

250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-22 9, 3-237, 3-250, 4-11, 4-49, 4 -146, 4-229, 4-237, 4-250, 5-11, 5-49, 5-146, 5-229, 5-23 7. 5-250の化合物である。

【0234】更に好適には、例示化台物番号 1-1 1, 1-16, 1-18, 1-22, 1-27, 1-4 9, 1-50, 1-54, 1-56, 1-98, 1-1 00, 1-109, 1-129, 1-146, 1-22 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-2 37, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229、3-237、3-250の化合物である。 【0235】更に好適には、例示化合物番号 1-1 1, 1-16, 1-27, 1-49, 1-50, 1-5 4, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-229, 1-237, 1-238, 1 --250の化合物である。

【0236】最も好適には、例示化合物番号

1-11: 5- [4-(1-メチルベンズイミダゾー 20 製造法(1) ルー2ーイルメトキシ) ベンジル] チアゾリジンー2. 4ージオン、

1-49; 5-[4-(6-メトキシー1-メチルベ*

*ンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル チア ゾリジンー2、4ージオン、

1-146; 5-[4-(5-メトキシー1-メチル ベンズイミダゾールー2ーイルメトキシ) ベンジル) チ アゾリジンー2、4ージオン、

1-229; 5-[4-(1-ベンジルベンズイミダ ゾールー5ーイルメトキシ) ベンジル] チアゾリジンー 2. 4 -- ジオン、

1-237: 5-[4-(5-ヒドロキシー1, 4, 9、1 -- 237、1 --- 238、1 --- 247、1 --- 250 10 6、7 --- テトラメチルベンズイミダゾール--- 2 --- イルメ トキシ) ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオン、お よび

> 1-250; 5-[4-(5-アセトキシー1, 4, 6、7ーテトラメチルベンズイミダゾールー2ーイルメ トキシ) ベンジル] チアゾリジン-2、4-ジオンであ

[0237]

【発明の実施の形態】次に、前記一般式(1)を有する 化合物の製造法を述べる。

[0238]

[4:14]

第1 工程は前記一般式(3)(式中、Xおよびmは前述 したものと開意義を示す。)を有する化合物を製造する 「程であり 前紀一動式(2) (古中 Xおよびmは前 述したものと同意義を示し、R'は炭素数 L ないし 5 個 を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル無を示す。) を有する化台物を還元することにより行なわれる。

【0239】R'が示す炭素数1ないし5個を有する直 鎖状または分枝鎖状のアルキル基としては、脳操分

(b) について述べたのと同様な基をあげることができ

【0240】反応は通常、圏元剤の存在下で水素添加す ることにより行なわれる。

【0241】使用される選元剤としては、例えば水素化 ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シア ノホウ塞ナトリウム。水楽化アルミニウムリチウム。水 素化ジイソプロピルアルミニウムのような金属水素化物 があげられる。

【0242】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわ れる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなけ

レン、ペキサン、ペブタンのような炭化水素類:ジエチ ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような エーテル類:ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア ミド、ペキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド 類:メタノール、エタノール、インプロパノールのよう なアルコール類:またはこれらの混合溶剤が好適に用い られる。

【0243】反応は冷却下ないし加温下で行なわれる。 【0244】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるか、通常0、5時間ないし数日間である。

【0245】反応は好適にはアルコール類またはアルコ*

【0248】反応は通常溶剤の存在下でアゾ化合物類と ホスフィン類の存在下で行われる。

【0249】反応試薬のアソ化合物類としてはアゾジカルボン酸ジエチル、1、1'ー(アゾジカルボニル)ジ ビベリシンなどが用いられる。ホスフィン類としてはト リフェニルホスフィン、トリプチルホスフィンなどが用 いられる。

【0250】 反応は静然、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ 特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレ ン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類: クロロホ ルム、ジクロロメタン、1、2一ジクロロエタンのよう なハロゲン化炭化水素質: ジエナルエーテル、テトラヒ ドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類: ジメチル ホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリ ン酸トリアミドのようなアミト質: またはこれらの混合 溶剤が好適に用いられる。

【0251】反応温度は室温下ないし加温下で行なわれ、好適には室識下ないし60℃で行われる。

【0252】反応時間は反応試薬、反応温度、溶解などによって異なるが、通常数時間ないし数日間であり、好 適には5時間ないし3日間である。

【0253】第3工程は篩記一般式(1) (式中、X、 Y、Z、R およびmは箭遣したものと同意義を示す。但 し、Zが、基 -- CH-N (OH) C (=O) -- N H₂、であるものは除く。)を有する化合物を製造する *一ル頼との混合溶剤中で水系化ホウ素リテウムの存在下、1時期ないし1日間、窒温ないし週面下で行なわれるか、あるいは炭化水素積またはエーデル頼の溶剤中、水素化アルミニウムの存在下、1時間ないし10時間、冷却下ないし加減下で行なわれる。

【0246】第2工程は前記一般式(5) [式中、X、Y、Rおよびmは前述したものと問意義を示し、Z'は【0247】

【化15】

およびZ'は前述したものと同意義を示す。)を有する 化合物に溶剤の存在下または非存在下でトリフルオロ群酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、塩酸、硫酸 などのような酸と反応させることによって行なわれる。

20 【0254】 溶剤を使用する場合、使用される溶剤としては反応に影響を与えなければ物に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キレン、ヘキナン、ヘブタンのような原化水素類;クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類;ジエチルエーテル類;ジメチルホルムアミド、ジメキャナンのようなエーテル類;ジメチルホルカアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミト節;前酸エチル、酢酸メチルのようなエステル類;ホ;またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。反応温度は尿水管、ないし加温下である。反応暗聞は反応試験、反応温度、溶剤などによって異なるが、通常数十分ないし数分割であり、安部はなした。

【0255】また、本工程は前記一般式(5)を有する 化合物に接触水素添加反応を行うことによっても達成さ れる。使用される触媒としては同えばパラジウム一炭 素、パラジウム黒、酸化白金、白金黒などがあげられ、 好適にはパラジウム一炭素である。

【0256】反応は通常、密郷の存在下で妨害に行なわれる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなけれ 40 ぼ特に限定はなく、例えばペンゼン、トルエン、キシレ ハヘキサン、ハブタンのような炭化水素質;クロロホ ルム、ジクロロメタン、四数化炭素のようなハロゲン化 炭化水素質;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 ジオキサンのようなエーテル朝;メタノール、エタノー ル、イソプロパノールのようなアルコール類;ジメチル ホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリ ン酸トリアミドのようなアンド類;またはこれらの混合 溶像形が遅端に加いられる。

【0257】反応温度は室温下ないし加温下である。

によって異なるが、通常数時間ないし数日間であり、好 *【0259】 適には1時間ないし1日間である。 【化16】

製造法(11)

第4工程

$$\begin{array}{c} \text{\#SINE} \\ \text{O} \\ \text{X} \longrightarrow \text{CH}_2 \searrow \text{O} \longrightarrow \text{CHO} \end{array}$$

第4工程は前記一般式(6) (式中、X、Rおよび町は 前述したものと同意義を示す。)を有する化合物を製造 する工程であり、前記一般式(3) (式中、Xおよび町 は前述したものと同意義を示す。)に水素化ナトリウム のような塩基を作用させた (第1段階) 後、2 -- メトキ シー 4 - フルオロベンズアルデヒド、3 - メチル・4 --フルオロベンズアルデヒドのような p - フロロベンズア ルデヒド添解体と反応させる (第2段階)ことにより達 成される。

【0260】第1段階は通常、溶剤の存在下で好適に行われる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ペキサン、ペナタンのような定化水素類;ジエチルエーテル、テトラヒトロフラン、ジオキサンのようなエーテル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ペキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド新;またはこれらの混合溶剤が好強に用いられる。

【0261】反応は水冷下ないし加線下で行なわれる。

によって異なるが、通常数十分ないし1日間であり、好 適には1時間ない1.10時間である。

【0263】第2段階は第1段階反応が終了後、反応混合物中にp一フロロベンズアルチヒド誘導体を加え、縦端下ないし加温下に反応させることによって行なわれる

【0264】反応時間は反応結業、反応温度などによって異なるが、通常数十分ないし数日間である。

0 [0265]第5工程は前記一般式(7) (式中、X、 Rおよび叫は前述したものと同意義を示す。)を育する 化合物を製造する工程であり、前記一般式(6)(式 中、X、 Rおよび叫は前述したものと同意義を示す。) を有する化合物とチアプリジン-2、4ージオンとを反 応させることによって報られる。

【0266】反応は触媒の存在下または非存在下で行な われる。反応を触媒の存在下を行う場合、使用される触 峻としては、例えば酢酸ナトリウム、ピペリジニウムア セテートまたはピペリジニウムベングエートなどがあげ

【0267】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわ れる。使用される溶剤としては反応に影響を与えなけれ ば特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレ ン、ヘキサン、ヘブタンのような炭化水素類;ジエチル エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエ ーテル類:メタノール、エタノール、イソプロパノール のようなアルコール類;ジメチルホルムアミド、ジメチ ルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのよう なアミド類; ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類:アセト 10 ド類またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。 ニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類: 羊糖 エチル、酢酸エチルのようなエステル類;またはこれら の混合溶剤が好適に用いられる。

【0268】反応は通常加温下に行なわれる。

【0.269】反応時間は反応諸薬、反応郷療、溶額など によって異なるが、通常1時間ないし50時間である。 【0270】第6工程は前記一般式(8)(式中、X、 Rおよびmは前述したものと陶瓷箋を示す。) を有する 化合物を製造する工程であり、前記一般式(7)(式 中、X、Rおよびmは前述したものと同意義を示す。) を有する化合物を絡伸水素添加反応による環元に付すこ とよって行なわれる。使用される触媒としては、例えば パラジウム…海索。パラジウム里であり、好箋にはパラ ジウムー炭素である。

*【0271】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われ る、使用される溶剤としては、反応に影響を与えなけれ ば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシ レン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類;ジエチ ルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのような エーテル類;メタノール、エタノール、イソプロバノー ルのようなアルコール類;ギ酸、酢酸、プロピオン酸の ような有機酸類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセ トアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミ

304

【0272】 反欧は窓淵下ないし加淵下に行われる。 【0273】 反応は通常大気圧下ないし加圧下で行なわ れ、好露には加圧下で行なわれる。

【0274】反応時間は圧力、温度、触媒などによって 異なるが通常教時期ない! 数日間であり、好適には1時 間ないし1日間である。

【0275】また該工程は金属水素化物を反応させるこ とによっても達成される。反応は通常、WO93/13 09A号に開示された方法に準じて行なうことができ 20 %

製造法(111) [0276] 【化17】

第7 工程は前記一般式(9)(式中、X、R およびmは 前述したものと同意義を示す。) を有する化合物を製造 する工程であり、前記一般式(6)(式中、X、Rおよ びmは前述したものと同意義を示す。) を有する化合物 とヒドロキシルアミン(好滴にはヒドロキシルアミン塩 酸塩)とを反応させた後、離元することにより得られ

【0277】前記一般式(6)を有する化合物とヒドロ キシルアミン (塩酸塩) との反応は通常溶剤の存在下で 響を与えなければ特に限定はなく、例えばベンゼン、ト ルエン、キシレン、ヘキサン、ヘブタンのような炭化水 素類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフ ランのようなエーテル類;メタノール、エタノール、イ ソプロパノールのようなアルコール類:ジメチルホルム アミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン幾ト リアミドのようなアミド類;ジクロロメタン、クロロホ ルム、1、2 -- ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化 水素類;アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニ トリル類;ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル 類;ビリジン、トリエチルアミン、N、Nージイソプロ ピルーNーエチルアミンのようなアミン類;またはこれ らの混合溶剤が好適に用いられる。

【0278】反応は室温ないし加温下に行なわれる。 [0279] 反広時間は反応試験 反広線度、溶解など によって異なるが、通常数時間ないし数十時間である。

【0280】次いで、還元反応は還元剤の存在下で水素 添加することにより行われる。使用される選元額として は、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソ プチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホ 30 レン、ヘキサン、ヘブタンのような炭化水素類; ジエチ ウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムのよう な金属水素化物があげられる。

【0281】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわ れる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなけ れば特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシ レン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類;ジエチ ルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのような エーテル額;シメチルホルムアミド、ジメチルアセトア ミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド 類;メタノール、エタノール、イソプロパノールのよう 40 なアルコール類;またはこれらの混合溶剤が好適に用い られる。

【0282】反広は冷却下ないし加揚下で行なわれる。 【0283】反応時間は反応試薬、反応態度、溶剤など によって視なるが、 通常数十分ないし1日間である。

【0284】第8工程は前記一般式(10)(式中、 X、Rおよびmは前述したものと開発器を示す。) を有 する化合物を製造する工程であり、前記一般式(9) (式中、X. Rおよびmは前述したものと開業義を示 す。) を有する化合物とトリメチルシリルイソシアネー ト(イソシアン酸トリメチルシリル)とを反応させるこ とによって得られる。

【0285】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわ れる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなけ 好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影 10 れば特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシ レン、ヘキサン、ヘブタンのような膨化水素質:ジエチ ルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのような エーテル類:ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア ミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド 額:ジクロロメタン、クロロホルム、1、2~ジクロロ エタンのようなハロゲン化炭化水素類:またはこれらの 潔合溶剤が好滴に用いられる。

> 【0286】反応は冷却下ないし加淵下に行なわれる。 【0287】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など 20 によって異なるが適常数十分ないし数日間である。

【0288】第9工程は前記一般式(11) (式中、 X、Rおよびmは前述したものと間意義を示す。)を製 造する工程であり、前記一般式(9)(式中、X、Rお よびmは前述したものと問意義を示す。)を有する化台 物とN-(クロロカルボニル) イソシアナートとを行拡 させることによって得られる。

【0289】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわ れる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなけ れば特に限定はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシ ルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような エーテル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア ミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド 類:ジクロロメタン、クロロホルム、1.2-ジクロロ エタンのようなハロゲン化物化水薬額:アセトニトリ ル、プロピオニトリルのようなニトリル額: 半鯵エチ ル、酢酸エチルのようなエステル類:またはこれらの混 合溶剤が好滴に用いられる。

【0290】反応は治却下ないし加温下に行なわれる。 【0291】反応時間は反応試薬、反応温度、溶剤など によって異なるが通常数十分ないし数十時間である。 製造法(IV)

102921

[K18]

第10工程は前記一般式(14) (式中、Y、Rおよび 市は前記したものと同意幾至示し、Y'は酸素原子又は 成数原子を示し、Qは飯敷刀 シーキシカルギニル基、ホ ルミル部、Q機直されたホルミル基、カルボキシル基また はとドロキシ基を示す。)を有する化合物を製造する工 程であり、前記一般式(12)(式中、Qは前述したも のと同意像を示し、Haloはハロゲン原子を示す。)を 有する化合物と前記一般式(13)(式中、Y,Y' およびRは前述と同意説を示す。)を有する化合物を塩 集の存作下区度なさせることにより行なわれる。

【0293】使用される塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのような無機塩基額およびトリエチルアミンなどのような有機塩基額があげられる。

【0294】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えば、ヘンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘブタンのような炭化水素質・ジエチルエーテル、デトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類・ジメチルルンステド、ジメチルアセトア・ロミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド報:またはこれもの場合溶剤が好強に担いられる。

【0295】反応は冷却下ないし加盟下で行なわれる。 【0296】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常0.5時間ないし数日間である。

【0297】反応は好適にはアミド類またはアミド類と の混合溶剤中で水素化ナトリウムの存在下、1時間ない し10時間、冷却下ないし加端下で行なわれる。

【0298】なお、本工程によって製造される前記一般

的化合物を製造することができるので重要な中間体であ

【0299】なお、Qがカルボキシル熱、ヒドロキシ糖 である任合物は、Qが低級アルコキシカルボニル糖、ホ ルミル糖又は保護されたホルミル継から常法によって容 易に勤造される。

【0301第11工程は前記一般式(15) (式中、 X, Y, Y'、Rおよび由は前途と間意構を示す。)を 有する化合物を製造する工程であり、(a)前記一般式 30 (14) (式中, Y, Y'、Rおよび市は前途と問意業 を示し、Qは低級アルコキシカルボニル様を示す。)を 有する化合物と1、2 - ジアミノベンゼン誘導体を反応 なわることによって行るわれる。

【0301】ここに、Oが低級アルコキシカルボニル基 を示す場合。該籍としは影楽教2ない1.7個を有する直 鎖状もしくは分枝鎖状の低級アルコキシカルボニル基が 好ましく、例えばメトキシカルボニル。エトキシカルボ ニル、プロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニ ル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s ープトキシカルボニル、tープトキシカルボニル、ペン **チルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニ** ル、ネオペンチルオキシカルボニル、2 --- メチルプトキ シカルボニル、1 -- エチルプロボキシカルボニル、4 --メチルペンチルオキシカルボニル、3-メチルベンチル オキシカルボニル、2-メチルベンチルオキシカルボニ ル、1ーメチルベンチルオキシカルボニル、3、3ージ メチルプトキシカルボニル、2、2-ジメチルプトキシ カルボニル、1、1 ージメチルプトキシカルボニル、 1、2-ジメチルプトキシカルボニル、1、3-ジメチ ボニル、2-エチルブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキンルオキシカルボニルを挙げることができる。これらのうち、好ましくは炭素数2ないしち飯を有する煎塗状もしくは分枝強状の低数アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ストキシカルボニル、エトキシカルボニルであり、更に好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルである。

【0302】反応は過常、溶剤の存在下または非存在下 10 に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ等に限定なな人例えば、ペンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類:ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類;ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類:メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類;籍機、プロピオン機のような能類;またはこれらの混合溶剤が好適に用いられる。

【0303】反応は加温下で行なわれる。

【0304】反応時間は反応試薬、反応温度などによって異なるが、通常3時間ないし数日間である。 (0305】反応は整備の非存在下で50℃ないし150℃で5時間ないし2日間距議下で行なわれ

Z .

【0306】(b) 前記一般式(14) (式中、Y、 Y'、 Rおよびmは前述と同意幾を示し、Qはホルミル 基を示す。) を有する化合物と1, 2ージアミノペンゼ ン誘導体を反応させた後、酸化剤と処理することにより 行なわれる。

【0307】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行なわれる。使用される溶剤としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく例えは、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘブタンのような炭化水素質:ジエチルエーチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1、2

ージメトキシエタンのようなエーテル類:ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミトのようなアミド類:メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類: 育酸、プロピオン酸のような機類:ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド質:またはこれらの混合溶解が好適に用いられる。

【0308】反応は室温下ないし加温下で、1時間ない し数日間で行なわれ、次いで酸化剤で処理される。

【0309】酸化剤としてはヨウ素、酸化鍵、四酢酸鉛 などがあげられ、好適にはヨウ素である。

【0310】酸化剤との処理は透常、溶剤の存在下で好 適に行なわれる、使用される溶剤としては反応に影響を 与えなければ特に限定はなく例えば、上記に示した溶剤 が用いられる。好適にはエーテル類である。処理は好適 には加露下で、1時間ないし数圧削である。

【0311】(c)前紀一般式(14)(式中、Y、 Y'、Rおよびmは前述と間意義を示し、Oは保護され たホルミル糕を示す。) で〇が保護されたホルミル基で 20 ある場合、例えばジメトキシメチル、ジエトキシメチ ル. 1. 3ージオキサンー2ーイル. 1. 3ージオキソ ランー2ーイル、1、3ージチアンー2ーイル、1、3 -- ジチオラン-- 2 -- イルがあげられ、第11 T程の反応 に先だって、脱保護を行った後、反応に付すことができ る。期保護反応は通常の脚保護反応、例えば T.W.Gree n、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthe sis) 、Ioha Wiley & Sons: I.F.W.McOmie、プロ テクティブ グループス イン オーガニック ケミス 30 FU- (Projective Groups in Organic Chemistry) . Plenum Press に準じて行なうことにより達成される。 製造法 (V)

[0312] [化19]

本製造法(V)は前記一般式(14)(式中、Q、Y、 Y'、Rおよびmは前述と同意義を示す。)を有する化 20 合物を製造する方法である。

【0313】第12工程は前記一般式(17)(式中、Q、m、YおよびRは前途と同意数を示す。)を有する 化合物を製造する工程であり、前記一般式(12)(式 中、Q、mおよびHaloは前途と問意義を示す。)を 有する化合物と前記一般式(16)(式中、YおよびR は前述と同意義を示す。)を有する化合物を塩基の存在 下に反応させることにより行なわれる。反応は前記製造 法(1V)に示された第10工程に挙じて行なわれる。

【0314】第13工程は前記一般式(18)(式中、 Q、m、YおよびRは前退と同意療を示す。)を有する 化台物を製造する工程であり、前記一般式(17)を有 する化分物を関売するエとによって限られる。

【0315】反応は通常の接触水素添加反応および一般 的なニトロ基の選元法である亜鉛一番接法または錫一塩 接法を用いることによって行なわれる。

[0316] 第14 1 居は前庭一般式 (19) (式中, Q、m、Y、R、R * およびHaloは前速と同意義を 示す。) を有する化合物を製造する工程であり、前記一 搬式 (18) を有する化合物に Meerwein A 40 rylailon反応を行なうことによって得られる。

【0317】反応は通常、特開昭55~22657号および S.Oae Sの方法 (Bull.Chem.Soc.Jpn., 53巻、1065資 (1980年)) に準じて行なわれる。

【0318】第15工程は前記一般式(14) (式中、 〇、m、Y、Y および保倉前途と同意後を示す。)を 有する化合物を製造する工程であり、前記一般式(1 9)を有する化合物と尿素または子尿素を反応させ、 次いで加水分解反応に付すことによって行なわれる。 【0319】反応は通常、特開昭55-22657号に 記載の方法に準じて行なわれる。

【0320】このようにして得られた前紀一般式(14)(式中、Q、m、Y、Y'およびRは前述と問意緩を示す。)を有する化台物は、前述の第11工程の

(a) または (b) で述べたと同様な反応に付すことに よって、前記一般式 (1 5) (式中、X, Y, Y'、 R および由は前追と同意義を示す。)を有する化合物が得 られる。上記製造法 (1) における原料化合物である前 記一般式 (2) を有する化合物が、下記一般式 (2 --1):

[0 3 2 1] [ft 2 0] N (CH₂)_M (2-1)

[武中のベンズイミダゾール間の2位、4位、5位、6 位および7位は置換分(a) で置換されていてもよく、 mおよびR* は前述したものと同意義を示す。ここに、 ペンズイミダブール機の5位が置換分(a) で置換され ている場合、該置換分(a) は、好適には炭素数1ない し4個を有する直鎖状もしくは分校類状のアルキル基、 製換分(c) を有していてもよい炭素数6ないし10個 を有するアリール基または置検分(c) を有していても よい炭素数7ないし11個を有する高倉紙をもくは分校 部状のアラルキル基である。」を有する場合、液化合物 は下記の方法にしたがって合成することができる。

[0322] [他21]

第16工程は前記一般式(22) 「式中のペンズイミダ ゾール環の2位、4位、5位、6位および7位は置換分 (a) で置換されていてもよい。ここに、ベンズイミダ ゾール環の2位が顕微分(a)で顕微されている場合、 該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有す る直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換分(c) を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリ ール基または隣機分(c)を有していてもよい炭素数7 ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラル キル基である。〕を有する化合物を合成する工程であ り、前記一般式(20) 『式中のベンゼン環部分は、1 ないし4個の関換分(a)を有していてもよい。〕を有 する化合物と、前記一般式(21) [式中の炭素原子 は、水素原子の代わりに置換分(a)を有していてもよ く、R''は水素原子または低級アルキル基を示す。ここ に式中の炭素原子が水素原子の代わりに顕換分(a)を 有している場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1 ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル 様、微換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし1 ① 個を有するアリール基または置換分(c)を有してい 30 てもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは 分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化台物と を、前述の第11T程に難じて反応させることにより行 われる。

【0323】ここにR"が低級アルキル基を示す場合、 該底としては疑素数1ないし6個を有する値鎖状もしく は分投鎖状のアルキル基か作ましく、例えばメチル、エ チル、プロビル、イソプロビル、ブチル、イソプチル、ネ オペンチル、2ーメチルブチル、1ーエチルプロビル、 4ーメチルベンチル、3。メチルベンチル、2ーメチル ベンチル、1ーメチルベンチル、3、3ージメチルプチ ル、2、2ージメチルブチル、1、1ージメチルプチ ル、1、2ージメチルブチル、1、3ージメチルプチ ル、1、2ージメチルブチル、1、3ージメチルプチ ル、2、3ージメチルブチル、1、3ージメチルプチ ル、2、3ージメチルブチル、1、3ージメチルプチ ル、4、4の一般である。好適には炭 素数1ないし4個を有するアルキル基であり、さらに好 適にはメチル、エチルである。

【0324】第17工程は確記一般式(2-1)[式中

び? 位は競換分(a) で置換されていてもよく、 m および R は前途したものと内意義を示す。ここに、 ペンズ イミダアール環の2位が環投分(a) で無険されている場合、該圏換分(a) は、好適には炭素数 ないし4個を有する高額状もしくは分核類状のアルキル基、置換分(c) を有していてもよい炭素数 7 ないし11個を有する高額状としくは分核類状のアラルキル基である。」を有する化合物を製造する工程 20 であり、前記一般式(22) 「式中のペンズイミダゾール環の2位、4位、5位、6位および7位企業換分

ル場の2 化、 4 位、 5 加、 6 加および 7 加は酸性分 (a) で複雑食されていてもよい。] を有する化含物に前 記一般式(2 3) [式中、 Halo、 mおよび R は前 述のものと間意義を示す。] を有する化含物を、公知の 方法(例えばLichigs Ann. Chem. 1078頁(1983 年))に 能して、総合させることにより行われる。

【0325】また、上記製造法(1)における原料化合物である前記一般式(2)を有する化合物が、下紀一般式(2-2):

[0326] [ft22]



「式中のペンズイミダゾール環基は1ないし5側の置換分(a)を有していてもよく、mおよびド、は前述のものと同窓差を示す。ことに、イミダゾール環部分が置換40分(a)は炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝 難状のアルキル様、鬱殃分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール様または緩絶分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝類状のアラルキル様である。〕を有する場合、下記の方法にしたがって合成することができる。

【0327】 【化23】

第18 工程は、前記一般式(25) [式中のペンゼン環 部分は1ないし3個の微換分(a)を有していてもよ く、式中のアミノ基は1個の器換分(a)で置換されて いてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示 す。ここに式中のアミノ基が1個の資換分(a)で置換 されている場合、該置換分(a)は、好適には炭素数1 ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル 20 基、置換分(c)を有していてもよい炭素数6ないし1 O側を有するアリール基または数換分(c)を有してい てもよい炭素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは 分枝鎖状のアラルキル基である。〕を有する化合物を製 造する工程であり、前紀一般式(24) [式中のベンゼ ン関部分は1ないし3個の概換分(a)を有していても よく、式中のアミノ基は1個の器換分(a)で置換され ていてもよく、mおよびR'は前述のものと同意義を示 す。ただし、アミノ猫のオルト位のどちらか一方は必ず 水素原子であり、式中のアミノ基が1個の関換分(a) で議検されている場合、該置換分(a)は、好適には炭 素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のア ルキル糕、置換分(c)を有していてもよい炭素数6な いし10個を有するアリール基または微換分(c)を有 していてもよい検索数7ないし11個を有する直鎖状も しくは分枝鍋状のアラルキル様である。〕をニトロ化す ることにより行われる。このニトロ化反応は公知の方 法、例えばHoggett.J.G.:Moodie,R.B.:Peton.J.R.:Scho field,K., Nitration and Aromatic Reactivity, Cambr idge University Press, Cambridge, 1971, Schofield, K., Aromatic Mitration, Cambridge University Pres s. Cambridge, 1980 , P.B.D.de la Mare and J.H.Rid d. Aromatic Substitution. Mitration and Halogenati on, Academic Prees, New York, 1959, A.V. Topchiev. Nitration of Hydrocarbons and Other Organic Compou nds, Pergamon Press, New York, 1959 , L.F.Albrigh t, in Kirk-Othmer, Encyclopedia of ChemicalTechnol ogy, 2nd ed. Vol.13, The Interscience Encyclopedi a.Inc., New York, p.784, 1967, H.A.Lubs, Chemistr

ing Corp.、New York, 1955. pp.12,71,350 などに記載 の方法に準じて行われる。

【0328】第19工程は、前記一般式(26) 「式中 のベンゼン環部分は1ないし3個の置換分(a)を有し ていてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分 (a) で顕換されていてもよく、mおよびR' は前述の ものと問意義を示す。ここに、式中の一方のアミノ基が 1個の置換分(a)で置換されている場合、該置換分 (a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する直鎖状 もしくは分枝鎖状のアルキル核、微換分(c)を有して いてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基ま たは置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし1 1 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基で ある。〕を有する化合物を製造する工程であり、前記一 殺式(25) 『式中のベンゼン環部分は1ないし3個の 綴換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1 30 顔の韻換分(a)で讃換されていてもよく、mおよび R' は前述のものと同意義を示す。ここに式中のアミノ 基が1個の関換分(a)で置換されている場合、落置換 分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有する旗鎖 状もしくは分枝鎖状のアルキル基、微換分(c)を有し ていてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基 または凝換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし 11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基 である。〕を有する化合物を還元することにより行われ ŏ.

【0329】使用される遺元剤としてはスズと塩化水 素、亜鉛とアルコール性アルカリ、亜鉛と酢酸、ナトリ ウムアマルガムと水、または、水素化ホウ素ナトリウム とスズの組合せなどを用いることができる。

【0330】 反応は通常、溶剤の存在下または非存在下 で好強に行われる。使用される溶剤としては、反応に影 類を与えなければ特に限定はなく、例えばペンゼン、ト ルエン、キシレン、ヘキサン、ヘブタンなどのような炭 化水素糖; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジ オキサンなどのようなエーテル積; ジメチルホルムアミ

ミドなどのようなアミド類:メタノール、エタノール、 プロパノール、エープタノールなどのようなアルコール 類: 酢酸エチルなどのようなエステル類; 水またはこれ らの混合溶剤をあげることができる。

【0331】反応は冷却下ないし加温下で行われる。 【0332】反応時期は、反応試練、反応温度などによ って異なるが、通常 0. 5時間ないし数日間である。 【0333】また本工程は接触水素添加反応によって行 うこともできる。

【0334】使用される触媒としては、例えばラネーニ 10 ッケル、パラジウムー炭素、パラジウム黒、ルテニウ ム、酸化白金などをあげることができる。

【0335】反応は通常、溶剤の存在下で好適に行われ る。使用される溶網としては、反応に影響を与えなけれ ば特に限定はなく、例えばペンゼン、トルエン、キシレ ン、ヘキサン、ヘプタンなどのような炭化水素類:ジエ チルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの ようなエーテル類:ジメチルホルムアミド、ジメチルア セトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのよう なアミド類:メタノール、エタノール、プロパノール。 エチレングリコールなどのようなアルコール額:クロロ ホルム、塩化メチレンなどのようなハロゲン化炭化水素 類;水またはこれらの混合溶剤を好適に用いることがで きる。

【0336】反応は容異ないし加潔下で行われる。 【0337】反応時間は、反応試薬、反応調度などによ って異なるが、通常0、5時間ないし数日間である。 【0338】第20工程は、前配一般式(2-2) 〔式 中のベンズイミダゾール環基は1ないし5個の置換分

(27)(28)

第21工程は、前記一般式(28)「式中のベンゼン環 部分は1ないし4個の置換分(a)を有していてもよ く、式中のアミノ基は1個の霰換分(a)で置換されて いてもよい。ここに、式中のアミノ基が1個の脳換分

- (a) で置換されている場合、該置換分(a)は、好適 には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖 40 状のアルキル基、機換分(c)を有していてもよい炭素 数6ないし10個を有するアリール基または顕換分
- (c) を有していてもよい炭素数7ないし11 個を有す る直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。〕を 有する化合物を製造する工程であり、前記一般式 (2) 7) [式中のペンゼン環部分は1ないし4個の置換分
- (a) を有していてもよく、式中のアミノ基は1個の器 換分(a)で顕換されていてもよい。ただし、アミノ基 のオルト位のどちらか一方は必ず水素原子であり、式中

* (a) を有していてもよく、mおよびR' は前述のもの と同意義を示す。ここに、イミタゾール環部分が置換分 (a) で置換されている場合、該置換分(a) は、好適 には炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖 状のアルキル粧 欝染分(c) を有していてもよい炭素 数6ないし10個を有するアリール基または顕微分

318

- (c) を有していてもよい炭素数7ないし11個を有す る直鎖状もしくは分枝鎖状のアラルキル基である。1を 有する化合物を製造する工程であり、前紀一般式(2 6) 「式中のペンゼン環部分は1ないし3個の関換分
- (a) を有していてもよく、式中の一方のアミノ様は1 個の職権分(a)で置換されていてもよく、mおよび R' は前述のものと同意義を示す。ここに式中の一方の アミノ基が1個の脳換分(a)で関換されている場合。 該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有す る直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、蹤棒分(c) を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリ 一ル様または顕換分(c)を有していてもよい炭素数7 ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアラル 20 キル緑である。〕を有する化合物を前記一般式(21) [式中の炭素原子は、水素原子の代わりに置換分(a) を有していてもよく、R''は水素原子または低級アルキ ル基を示す。〕を有する化合物と、第11工程に準じて 反応させることにより行われる。

【0339】 Ł記製造法 (VI) 中、第11工程で用い られる、1、2 - ジアミノベンゼン誘爆体は下記の方法 により台域することができる。

[0340] 【化24】

(20)

☆ 該置権分(a)は、好高には影素約1ないし4個を 有する直鎖状もしくは分枝鍋状のアルキル基、置換分

(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有す るアリール無または置機分(c)を有していてもよい炭 素数7ないし11個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の アラルキル様である。〕を有する化合物をニトロ化する ことにより行われる。このニトロ化反応は前述の第18 工程に準じて行われる。

【0341】第22工程は前記一般式(20) (式中の ベンゼン環部分は1ないし4個の間襖分(a)を有して いてもよく、式中の一方のアミノ基は1個の置換分

(a) で微換されていてもよい。ここに、式中の一方の アミノ基が1個の脳換分(a)で置換されている場合。 該置換分(a)は、好適には炭素数1ないし4個を有す る直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、霰換分 (c)

一ル基または酸換分(c)を有していてもよい被素数7ないし11 個を有する食剤状もしくは分校類状のアラルキル基である。1 を有する化合物を製造する工程であり、前配一般式(28) 「式中のベンゼン環部分は、ないし4 個の環換分(a)を有していてもよく、式中のアミノ基は1 側の環換分(a)で置換されていてもよい。ここに、式中のアミノ基が1側の置換分(a)で選換されている場合、該選後分(a)は、好適には炭素数1ないし4 個を有する直鎖状もしくは分校類状のアルキル基、 顕独分(c)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または置換分(c)を有していてもよい炭素数7ないし11 個を有する直鎖状もしくは分校類状のアラルキル基である。1 を有する化合物を選定することにより行われる。反応は前述の第19程に準上で行われる。

【0342】前起の名工程によって得られた目的化合物 は、反応終了後、必要に応じて常法、例えばカラムクロ マトグラフィー、再結晶法、再決照法などによって精製 することができる。例えば、反応混合物に溶剤を加えて 抽出し、抽出液より溶剤を留去する。得られた残渣をシ リカゲル等を用いたカラムクロマトグラフィーに付すこ とによって精製し、目的化合物の鈍品を得ることができ る。

【0343】本発明の、一般式(1)を有する化合物は インスリン抵抗性、高脂血症、高血糖症、妊娠糖尿病、 肥纖症、耐糖能不全状態、糖尿蛋合併症、糖胀硬化症、 白内障および多嚢胞卵巣症候群等を改善し、更にアルド ース還元酵素阻害作用、5 ーリポキシゲナーゼ阻害作用 および過酸化脂質生成抑制作用を有しており、したがっ て、高脂血症、高血糖症、肥満症、耐糖体不全、高血圧 30 症、骨粗糖症、原液質、脂肪肝、糖尿病合併症、動脈硬 化症、白内障等の予防薬および/または治療薬、および 上記疾病以外の、妊娠糖尿病、多嚢胞卵巣症候群等のよ うなインスリン抵抗性に起因する疾病の予防薬および/ または治療薬、ならびに炎症性疾患、アクネ、日焼け、 乾癬、湿疹、アレルギー性疾患、喘息、G I 滑瘍、心血 漕性疾患、アテローム性動脈硬化症および虚血性疾患に より数起される細胞損傷等の予防薬および/または治療 築として有用である。

【0344】本党列の一般式(1)を有する化合物また 40 はその塩の投与形態としては、何えば錠剤、カプセル 頼、頼頼頼、散剤もしくはとロップ郷等による経口投 与、または注射剤、座剤もしくは点眼剤等による非粒口 投与をあげることができる。これらの製剤は賦貯剤、滑 沢剤、結合剤、削緩剤、安定剤、燥味精臭剤、着穀剤な どの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0345】ここに、賦形潮としては、例えば乳糖、白 糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導 体:トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、αー ような複粉誘導体: 結晶セルロース、低層換度とドロキンプロじルメチルセル ロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ ルセルレースカルシウム、内溶架橋カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ ルロースナトリウムのようなセルロース影響は: アラビ アゴム: デキストラン: アルラン; などの有機系版形 剤: および軽質無水圧線。冷成圧酸アルミニウム、メタ 接酸アルミン酸マグネシウムのような耗酸塩誘導体: 構 酸カルシウムのような磷酸塩: 炭酸カルシウムのような 10 炭酸塩: 硫酸カルンウムのような硫酸塩: などの無機系 脈形剤があげることができる。

【0346】潜汎列としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸を選集。 タルカ、コロイドシリカ・ドーガム、ケイ蝋のような印象な経療証・グリコール・フマル酸・痰痰をサトリウム、DLーロイシン:脂肪酸ナトリウム、ラウリル硫酸ケトリウム、ラウリル硫酸ケメネッカムのようなラウリル硫酸塩:無水洋酸、珪酸水消物のような建酸類;および、上記製粉熱導体などをあげることができる。

【0347】結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記観形剤と間様の化合物をあげることができる。

【0348】 崩壊剤としては、例えば前窓膜形剤と同様 の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボ キシメチルスターチナトリウム、架橋ボリビニルビロリ ドンのような化学修飾されたデンブン・セルロース類を あげることができる。

【0349】安定剤としては、例えばメチルバラベン、プロピルパラベンのようなパラオキン安息香機エステル 類: クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニル エチルアルコールのようなアルコール賞: 塩化ベンザル コニウム: フェノール、クレゾールのようなフェエノー ル類: チメロサール: デヒドロ音機: およびソルビン綾 をあげることができる。

【0350】續味類臭剤としては、例えば通常使用される。 甘味料、 総味料、香料等をあげることができる。

【0351】本発明の一般式(1)を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用量は症状。年齢、 接与方法等によって異なるが、例えば経自投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg (好ましくは1mg)、上環として、2000mg(好ましくは500mg、より好ましくは100mg)を1 囲または教団に分けて、症状に応じて投与することが優ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg(好ましくは0.1mg)、上限として、500mg(好ましくは50mg)を1回または数配に分けて、症状に応じて投与すること

【0352】本発明の前記一般式(1)を有する化合物 またはその塩を有効成分として含有する製剤は、例えば 次の方法により製造することができる。

製剤例1. 散剂

5 … [4 … (6 … メトキシー 1 … メチルベンズイミダゾ ールー2ーイルメトキシ) ベンジル! チアゾリジンー 2、4-ジオン (例示化合物番号1-49:以下「化合 物A」という。) 4g、ボリビニルビロリドン 10 gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品 名、TC-5E;信越化学工業(株)製) 0.5gを振 10 動ミルを用いて30分間混合粉砕すると、散剤が得られ

製細例2. カブセル額

化合物A 20gおよびポリビニルピロリドン 20g をアセトン 100gおよびエタノール100gの混合 溶剤に溶解し、流動層造粒機を用いてクロスカルメロー スナトリウム 200gに混合液を噴霧すると顆粒が得 られる。この颗粒 10gにヒドロキシプロピルメチル セルロース(商品名、TC-5E;信越化学工業(株) 製) 0.1 gおよび乳糖 1.9 gを混合する。次い 20 で、ゼラチンカプセルにこの混合物のうちの0.24g を充填すると、カブセル剤が得られる。該カプセル剤は 1カプセルあたり O. 1gの化合物Aを含有する。 製剤例3. 錠剤

化合物A 1gおよびボリビニルビロリドン 1gをア セトン 5 g およびエタノール5 g の混合溶剤に溶解 し、次いでロータリーエバボレーターを用いて減圧下で 有機溶剤を留去する。こうして得られる固形物を粉砕す ると細粒が得られる。この細粒 1gに結晶セルロース

0.25g、ヒドロキシプロビルメチルセルロース (商品名、TC-5E;信越化学工業(株)製) 0. 05g、乳糖 0、18gおよびステアリン酸マグネシ ウム 0.2gを混合した後、錠剤機を用いて打錠する と、錠剤が得られる。

[0353]

【実施例】次に実施例および参考例をあげて本発明を更 に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるもの ではない。

実施例1

5- 14- (1-メチルベンズイミダゾール-2-イル メトキシ) ベンジル! チアゾリジン…2。4…ジオン (例示作合物番号 1-11)

Nーメチルー1、2-フェニレンジアミン 1.0g、 5 - [4 - (エトキシカルボニルメトキシ) ベンジル] チアゾリジンー2、4-ジオン 3、8g、濃塩酸 2 Oml、 1. 4-ジオキサン 10mlおよび水 1 Qm1の混合物を5時間、加熱灌流した。反応混合物よ り析出した不溶物をろ取し、テトラとドロフランに溶解 た。得られた溶液に酢酸エチルを加えて抽出した。抽出 海を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥 した。抽出被より溶剤を留去して得られた残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→エタノー ル) に付し、得られた生成物を更にテトラヒドロフラン および酢酸エチルを用いて2回再結晶に付すと、燃点2 30℃ないし231℃を有する目的化合物 1.3gが 得られた。

実施例2 5 - 「4 - (6 - メトキシー1 - メチルベンズイミダゾ ールー2ーイルメトキシ) ベンジル チアゾリジンー 2、4-ジオン (例示化合物番号 1-49) 5-メトキシーN-メチル-1、2-フェニレンジアミ ン 21、8g、5-(4-メトキシカルボニルメチル オキシベンジル) チアゾリジン-2、4-ジオン 6 3. 4 g、1、4 - ジオキサン 250 m g および滲塩 酸 750m1の混合液を60時間、加熱湿流した。反 応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物 に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 800mlを加え、 室温で2時間撹拌した。不溶物をろ取して、N, N-ジ メチルホルムアミド 1000mlおよびメタノール 200mlの混合液に溶解し、更に活性炭を加えて腺色 した。活性炭をろ去した後、溶剤を約50mlまで濃縮 した。これにジエチルエーテル 750mlを加えて管 温で2日間放置した後、折出物をろ取すると、継点26 7℃ないし271℃、Rf値=0.68(シリカゲル薄 層クロマトグラフィー:5%エタノールー塩化メチレン 溶液)を有する目的化合物 20.1gが得られた。 実施例3

0. 25g、低躁換度とドロキシプロピルセルロース 30 <u>5- [4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7--テトラ</u> メチルベンズイミダゾール…2…イルメトキシ) ベンジ ル] チアゾリジンー2、4ージオン(例示化合物番号1 -237)

4-アセトキシーN-メチル-3, 5, 6-トリメチル -1, 2-フェニレンジアミン 1.0g、5-(4-メトキシカルボニルメチルオキシベンジル) チアゾリジ ンー2.4ージオン 2.7g、1.4ージオキサン 5mlおよび適塩酸 25mlの混合物を2日間加熱運 流した。反応混合物を氷水に加えた後、炭酸水素ナトリ 40 ウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出海を飽和食 塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し た。油出液より溶剤を留去した後、残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して精製 し、目的化合物を含むフラクションを分取した。このフ ラクションより溶剤を留去し、紅色油状物を得た。この 油状物にジエチルエーテル 150mlを加え、5分間 超音波振動を与え、析出物をろ取した。この析出物をテ トラヒドロフラン300m1に溶解し、溶剤を約10な いし20m1まて遵縮した。これに酢酸エチル 200

物が生じた。この析出物をろ取すると、総点240℃な いし244℃、R f 硫=0、44(シリカゲル薄脳クロ マトグラフィー; 辞酸エチル) を育する目的化合物 0. 52gが得られた。

実施例 4

5 - [4 - (5 - ヒドロキシー1, 4, 6, 7 - テトラ メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジ ル) チアゾリジンー2、4ージオン 塩糖塩(機器化合 物番号1-237の塩酸塩)

5-- [4-- (5--ヒドロキシ--1, 4, 6, 7--テトラ メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジ ル] チアゾリジン--2、4--ジオン 0.12gを4規 定塩化水素--酢酸エチル溶液 3m1に懸濁させた懸濁 液を容温で3時間静律した後、一夜放躍した。反応混合 物から不溶物をろ取し、テトラヒドロフラン、酢酸エチ ル、次いでジェチルエーテルで洗浄すると、融点228 "Cないし231℃を有する目的化合物 O. 11gが得 られた。

実施例 5

5-14-(5-アセトキシ-1, 4, 6, 7-テトラ 20 メチルベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジ ルドチアゾリジンー2、4ージオン(例示化合物番号1 -- 250)

5- [4-(5-ヒドロキシ-1, 4, 6, 7-テトラ メチルベンズイミダゾール…2…イルメトキシ) ベンジ ル チアゾリジンー2、4ージオン 0、12gのピリ ジン溶液 2mlに無水酔酸 0.032mlを室温で 加え、3時間攪拌し、一夜放置した。反応混合物から溶 剤を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽 出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシ 30 ウム上で乾燥した。抽出液から溶剤を留去した後、析出 物にジェチルエーテルを加えて、析出物をろ取し、ジエ チルエーテルで洗浄すると緻点250°Cないし253°C を有する目的化合物 0.12gが得られた。

事態例6

5-4-(5-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾ ールー2ーイルメトキシ) ベンジル〕 チアゾリジンー

2. 4-ジオン (例示化合物番号1-146) 4-メトキシ-N-メチル-1、2-フェニレンジアミ ン 1、17g、5-(4-メトキシカルボニルメトキ 40 シベンジル) チアゾリジン--2, 4--ジオン 3.0 g、1. 4 -- ジオキサン 20ml および濃塩粉 60 mlの混合物を2日間加熱魔流した。反応混合物を水水 中に加え、炭酸水素ナトリウムを用いて中和した後、酢 酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した 後、無水鍋酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤 を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%エタノール含有塩化メチレン)に付して精製する と、融点209℃ないし210℃、Rf續=0.56

物 0、3gが得られた。 実籐倒7

5 - [4 - (1 - ベンジルベンズイミダゾール - 5 - イ ルメトキシ) ベンジルドチアゾリジン…2.4…ジオン - 1/2水和物(倒示化合物番号1--229の1/2水 和物)

5-[4-(1-ベンジルベンズイミダゾールー5-イ ルメトキシ) ベンジル ニー3ートリフェニルメチルチア ゾリジンー2、4ージオン 0、26g、酢酸3m1お よび水 1m1の混合物を、50℃油浴上で3時間撤採 した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し た後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄 した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶 剤を留去した。残渣をエタノールおよびメタノールの混 合液で再結晶すると、融点185℃ないし187℃を有 する目的化合物 116mgが得られた。参考例1

4 -- ニトロフェノキシ酢酸メチル

4-ニトロフェノール 56g、プロモ酢酸メチル 9 0g、炭酸カリウム100gおよびジメチルホルムアミ ド 500mlの混合物を室温で2日間撹拌した。反応 終了後、反応混合物よりジメチルホルムアミドを減圧下 で倒去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出 した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上 で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、ヘキサンを 用いて結晶化すると、繳点98℃ないし99℃を育する 目的化合物 63,3gが得られた。

参考例2

4-アミノフェノキシ酢酸メチル

4 -- ニトロフェノキシ酢酸メチル(参考例1参照) 0.8g、10%パラジウム--炭素 5.0gおよびメ タノール 500mlの混合物中へ水素ガスを6時間導 入した。反応終了後、反応混合物より不溶物をろ削し、 ろ液を減圧留去すると、R f 顔= 0. 79 (シリカゲル 薄層クロマトグラフィー: 酢酸エチル) を有する目的化 合物 25.8gが得られた。 参考例3

4-(2-プロモー2-プトキシカルボニルエチル-1 ーイル)フェノキシ酢酸メチル

4-アミノフェノキシ酢酸メチル 25.8g(参考例 2参照)を含むメタノールーアセトン(2:5) 26 3mlの溶液に氷冷下で47%臭化水素酸98gを滴下 し、続いて亜硝酸ナトリウム 12.8gを含む水溶液 33mlを適下した。氷冷下、30分間撹拌した後、 反応混合物にアクリル微プチル18.2gを加え、水冷 下で30分間撹拌し、臭化鋼(1) 3.2gを加え、 室温で一夜撹拌した。反応終了後、反応混合物より密剤 を留去し、得られた残渣に食塩水を加え、酢酸エチルで 抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナト リウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、R

ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) を有する目的化合物を 含む粗生成物 51.7gが得られた。

参考例 4

5 -- [4 -- (エトキシカルボニルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン--2、4--ジオン

4-(2-プロモー2-プトキシカルボニルエチル-1 イル)フェノキシ酢酸メチル(参考例3参照) 10 0g、チオ尿素 22gおよびエタノール200m1の 混合物を2.5時間加熱還流した。次いで、反応混合物 に2N塩酸を加え、5時間加熱環流した。反応終了後。 反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加 え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウ ム上で乾燥した。油出液より溶剤を留去し、シリカゲル カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサンニ 2:5)に付して精製すると、融点105℃ないし10 6 ℃を有する目的化合物 19.4gが得られた。 参考例 5

5-メトキシ-2-ニトロアニリン

5-クロロー2-ニトロアニリン 25gの1, 4-ジ オキサン溶液 500m1にナトリウムメトキシドの2 20 られた。 8%メタノール溶液 70mlを室温で加え、4時間加 熱器流した。反応混合物より、溶剤を留去し、得られた 残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽 出液より密剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラ フィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4→1:2) に付して精製すると離点124℃ないし128℃を有す る目的化合物 16.3gが得られた。

参考例6

N-t e r t - プトキシカルボニル-5 - メトキシ-2 30 ーニトロアニリン

5-メトキシ-2-ニトロアニリン 16gの無水テト ラヒドロフラン溶液500mlにジーtertープチル ジカーボネート 25g、ピリジン15m1、4-ジメ チルアミノビリジン 0、6gを室温で加え、2時間攪 搾した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水 で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液よ り溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) に付して精製 40 すると、徳点112℃ないし114℃を有する目的化合 物 12.5gが得られた。

参考例7 N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル-5-

メトキシー2-ニトロアニリン

水素化ナトリウム (55%以上含有) 12.0gを無水 N. Nージメチルホルムアミド 300mlに懸濶し、 この懸濁液に水冷下、N-tert-プトキシカルポニ ルー5ーメトキシー2ーニトロアニリン 49.6gの 加え、室温で30分間撹拌した。この混合物にヨウ化メ チル 17, 2m1を窒温で加え、1時間機拌した後。 室温で一夜放躍した。反応混合物を約1/5 容量まで - 遊縮した後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出 液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム 上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、磁点12 2 ℃ないし124 ℃を有する目的化合物 52.1 g が 得られた。 参考例8

10 N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-5-メトキシー2ーニトロアニリン 52gに4規定塩化水 素-1、4-ジオキサン溶液 750mlを室温で加 え、2時間搬律した。反応混合物より溶剤を留去した 後、水および酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで 中和した。この混合物に、更に酢酸エチルを加えて抽出 し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム 上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去すると、融点10 7℃ないし110℃を有する目的化合物35.3gが得

参考例9

5-メトキシーN-メチルー1、2-フェニレンジアミ

N-メチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン 35 gのtertープタノール溶液 900mlと酢酸エチ ル 100mlの混合液に塩化スズ(11) 二水和物 346gを室温で加え、60℃で2時間攪拌した。この 混合物に水素化ホウ素ナトリウム 11gを少量ずつ、 60℃で約1時間かけて加え、60℃で3時間攪拌した 後、室温で2日間放置した。反応混合物を氷水中に加え た後、炭酸水素ナトリウムで中和した。この混合物に酢 酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄 し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤 を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル: n-ヘキサン=3:2) に付して精製すると、 R f 航= 0. 18 (シリカゲル薄縮クロマトグラフィ 一:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:() を有する目的 化合物 21、9gが得られた。 参考例10

トリメチルベンゾキノン

トリメチルハイドロキノン 20gのアセトン 150 m 1 溶液に、塩化鉄 (1 1 1) 25.6gを水 50 m 1 に懸濁させた懸濁液を室温で加えて 1 時間攪拌し、 2日間放置した。溶剤を約半分まで濃縮した後、水を加 え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で 洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より 溶剤を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6)に付して精製 すると、R f 値= 0. 48 (シリカゲル薄層クロマトゲ る目的化合物 16、9gが得られた。 参考例11

2、3.6-トリメチルベンゾキノンー4-オキシム トリメチルベンゾキノン 16.9gのメタノール溶液 150mlに、ヒドロキシルアミン塩酸塩(7.04) g) の水浴液 30mlを室温で加えて2時間攪拌し、 2日間放置した。反応混合物に水 1000mlを加え た後、折出物をろ取した。この析出物を酢酸エチルーn ーヘキサン混合液で再結晶して精製すると、融点188

られた。 参考例 1 2

4-ヒドロキシー2、3、5-トリメチルアニリン 2, 3、6-トリメチルベンゾキノン-4-オキシム 36、15gと1規定水酸化ナトリウム水溶液 880 m1の混合物にハイドロサルファイトナトリウム 15 2 g を氷冷下で加えた後、室温で1時間機律し、1 夜放 置した。反応混合物を氷中に加えて、5規定塩酸水溶液 でpHを4乃至5に調整した後、炭酸水素ナトリウムで 中和した。これを酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食 20 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出 液より溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエー テルを加えてろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄する と、融点131℃ないし134℃を有する目的化合物 10. しまが得られた。

黎考例13

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシー 2. 3. 5 -- トリメチルアニリン

4-ヒドロキシー2、3、5-トリメチルアニリン 2 Ogのテトラヒドロフラン 500m 1溶液に、室温で 30 トリエチルアミン 5.64m 1 および塩化アセチル トリエチルアミン 22.0mlを加え、更にジーte rtープチルジカーボネート 34、6gを加えて6時 間攪拌した後、1 夜放置した。反応混合物より溶剤を留 去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を 飽和食塩水で洗浄した後、無水碗酸ナトリウム上で乾燥 した。抽出液より溶剤を留去して得られた結晶にn-へ キサンを加えて結晶をろ取し、nーヘキサンで洗浄する と、融点158℃ないし161℃を有する目的化合物3 1. 9gが得られた。

参考例14

N-メチルー4-ヒドロキシー2、3、5-トリメチル アニリン

無水テトラヒドロフラン 300m1に水素化アルミニ ウムリチウム 6.8gを整濶させた整淵液に、N-t ert-プトキシカルポニルー4-ヒドロキシー2, 3、5-トリメチルアニリン 15gの無水テトラヒド ロフラン溶液200mlを氷冷下で加えた後、室温で3 時間攪拌し、2時間加熱環流した。反応混合物に水 1 0mlとテトラヒドロフラン 30mlの混合液を氷冷

した。反応混合物を室温で1.5時間幾押した後、不溶 物をセライトを用いてろ去した。この不溶物を酢酸エチ ルで洗浄し、洗液とろ液とをあわせ、無水硫酸ナトリウ ム上で乾燥した。この溶液より溶剤を留去した後、シリ カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-へ キサン=1:3) に付して綺製すると、機点120℃な いし122℃を有する目的化合物 5、1gが得られ Rich

参考例15

でないし190℃を有する目的化合物 11.2gが得 10 N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシー2、3、5-トリメチルアニリン N-メチル-4-ヒドロキシ-2、3、5-トリメチル アニリン 5.0gのテトラヒドロフラン溶液 70m 1にトリエチルアミン 5. Omlおよびジーtert ープチルジカーボネート 7.92gのテトラヒドロフ ラン溶液30mlを室温で加え、1時間攪拌した後、1 夜放置した。反応混合物より溶剤を留去した後、水を加 えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で 洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出 液より溶剤を留去して得られた結晶にn-ヘキサンを加 えて結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄すると、繰点 L 63℃ないし166℃を有する目的化合物 7.35g が得られた。

参考例16

N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシー2、3、5ートリメチルアニリン

N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-4-ヒドロキシー2、3、5-トリメチルアニリン 7、2 gの無水テトラヒドロフラン溶液 100mlに、無水 2. 9 m l を室温で加え、1時間攪拌した後、1 皮放廣 した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。 抽出液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネ シウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後、残 液に氷冷したn-ヘキサンを加えて結晶化した。氷冷し た n ー ヘキサンを加えて結晶をろ取し、氷冷した n ー へ キサンで洗浄すると、癜点103℃ないし104℃を有 する目的化合物 6、25gが得られた。 参考例17

40 Nーメチルー4ーアセトキシー2、3、5ートリメチル アニリン塩酸塩

N-1eri-ブトキシカルボニル-N-メチル-4-アセトキシー2、3、5ートリメチルアニリン 5、4 5 gに、4 規定塩化水素-1、4-ジオキサン溶液 1 00m1を室温で加え、3時間攪拌した。反応混合物よ り溶剤を留去して得られた結晶にイソプロピルエーテル を加えて結晶をろ取し、イソプロビルエーテルで洗浄す ると、融点172℃ないし176℃を有する目的化合物 4.36gが得られた。

N-メチルー4-アセトキシー2、3、5-トリメチル <u>-6-ニトロアニリン</u>

N-メチル-4-アセトキシ-2.3、5-トリメチル アニリン塩酸塩 4.3gを水冷した濃脂酸に加え、氷 冷下で10分間攪拌した後、さらに室温で10分間攪拌 した。反応混合物を水水に加え、炭酸水素ナトリウムで 中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩 水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽 出液より溶剤を留去した後、残渣にイソプロビルエーテ ル 50mlおよびn -- ヘキサン 50mlを加えて、 5 分問超音波振動を与えた、不溶の結晶にイソプロピル エーテル:n-ヘキサン (=1:1) 混合液加え、結晶 をろ取し、更にイソプロピルエーチル:n-ヘキサン (=1:1) 混合液で洗浄すると、継点143℃ないし 146℃を有する目的化合物 2.76gが得られた。 参考例19

4-アセトキシ-N-メチル-3, 5, 6-トリメチル -1. 2 - フェニレンジアミン

N-メチル-4-アセトキシ-2、3、5-トリメチル 1 溶液に、酢酸エチル 20m1 および酸化白金 0. 2gを加え、室温でこの混合物に水素ガスを3、5時間 導入し、更に40℃で3時間導入した。次いで、反応混 合物より酸化白金をろ去し、ろ液より溶剤を留去した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ ル: n -- ヘキサン=1:1) に付して精製すると、融点 113℃ないし116℃を有する目的化合物 1.3g が得られた。

参考例20

5 -- (4 -- メトキシカルボニルメトキシベンジル) -- 3 30 ボニルー4 -- メトキシー2 -- ニトロアニリン 1.9 g ートリフェニルメチルチアゾリジンー2、4ージオン 5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメ チルチアゾリジンー2、4ージオン 120gのアセト ン溶液 2. 5リットルに炭酸セシウム 126gを加 え、更にプロモ酢酸メチル 36mlを室淵で加え、1 時間攪拌した。反応混合物より溶剤を溜去した後、水を 加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水 で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽 出液から溶剤を留去し、油状残渣にジエチルエーテル してくる固体をろ取すると、融点158℃ないし162 でを有する目的化合物 126.3gが得られた。 参表例21

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル) チア <u>ゾリジンー2、4ージオン</u>

5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル)-3 ートリフェニルメチルチアゾリジンー2、4ージオン 3440を1、4-ジオキサン 400m1に懸灘させ た懸濁液に、酢酸 1700ml、次いで水400ml

ら溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ フィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2→2:1→ 酢酸エチルのみ) に付して精製すると、総点100℃な いし106℃を有する目的化合物161、7gが得られ to

参考例22

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシ-2 <u>ーニトロアニリン</u>

水素化ナトリウム (55%以上含有) 0.72gを無 10 水N、N-ジメチルホルムアミド 30m1に懸濁させ た懸濁液に、4-メトキシ-2-ニトロアニリン 2. 5 gの無水N, N-ジメチルホルムアミド溶液 30 m 1を室温で加え、10分間攪拌した。次いでこの反応混 合物にジーteriープチルジカーボネート 3.57 gの無水N、Nージメチルホルムアミド溶液 20ml を室温で加えた後、1時間撤拌した。反応混合物を水水 に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩 水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽 出液から溶剤を留去した後、残流をシリカゲルカラムク -6-ニトロアニリン2.65gのエタノール 20m 20 ロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2 の)に付して精製すると、Rf値=0、39(酢酸エチ ル:n-ヘキサン=1:20)を有する目的化合物 1.94gが得られた。

参考例23

N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-4-メトキシー2-ニトロアニリン

水素化ナトリウム (5.5%以上含有) 0、4.6g、無 水N、Nージメチルホルムアミド 15m1、ヨウ化メ チル 0.66mlおよびN-tert-プトキシカル の無水N、N-ジメチルホルムアミド溶液 15mlを 用いて、参考例7に準じて反応および後処理を行うと、 R f 値= 0、34(酢酸エチル: n-ヘキサン=1: 5) を有する目的化合物 2.0gが得られた。 参考例24

N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン

N-tert-プトキシカルボニル-N-メチル-4-メトキシー2-ニトロアニリン 2.0gおよび4規定 塩化水素-1、4-ジオキサン溶液 30mlを用いて 1リットルを加え、10分間超音波振動を与えた。析出 40 参考例8に準じて反応および後処理を行うと、R f 饒= 0. 62 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5) を有す る目的化合物 1.17gが得られた。 参考例25

4-メトキシーN-メチル-1, 2-フェエニレンジア ミン

N-メチル-4-メトキシ-2-ニトロアニリン 1、 16g、10%パラジウムー炭素触媒 0.3gおよび エタノール 50mlの混合物に室間で3時間水素ガス を導入した。反応混合物から10%パラジウムー炭素触

(酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3)を有する目的化 合物 1, 17gが得られた。

参考例26 5 - ベンズイミダゾールカルボン酸メチル

5 -- ベンズイミダゾールカルボン酸 10g、メタノー ル 150mlおよび4規定塩化水素-1,4-ジオキ サン溶液 100mlの混合物に4時間超音波振動を与 えた。反応混合物から溶剤を滅圧下で留去した後、残渣 にメタノール300mlおよび水素化ホウ素リチウム 3、5gを加え、1時間機律した。反応混合物から減圧 下で溶剤を留去した後、残渣に食塩水を加えて、酢酸エ チルで抽出した。抽出液から溶解を留去すると、触点1 36℃ないし138℃を有する目的化合物 5.44g が得られた。

参考例27

1 -- ベンジル -- 5 -- ベンズイミダゾールカルボン酸メチ 14

5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 2.8g、 臭化ペンジル 3.52g、炭酸カリウム 3gおよび アセトン 50mlの混合物を室温で3日間攪拌した。 反応混合物から溶剤を留去し、残渣に食塩水を加えて、 **酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上** で乾燥した後、溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルおよび n-ヘキサンの混合液で再結晶すると、総点156℃な いし162℃を有する目的化合物 0.94gが得られ

参考例28

1-ベンジルー5-ベンズイミダゾールメタノール 水素化アルミニウムリチウム 0.23gを無水テトラ ヒドロフラン 10m | に懸濁させた整脳液に、1 -- べ 30 テスト(株)製)にて血糖値を測定した。 ンジルー5-ベンズイミダゾールカルボン酸メチル 87gの無水テトラヒドロフラン溶液 18mlを 水冷下で滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。更 に、反応混合物に水素化アルミニウムリチウム 0.1 1gおよび無水テトラヒドロフラン 10mlを加え て、容温で1時間、ついで50℃油浴上で4、5時間機 拌し、更に2時間加熱運油した。反応混合物を放冷した*

*後、過剰量の歳酸ナトリウム10水和物を加え、室温で 2時間機律した。反応混合物をセライトを用いてろ過 し、ろ液から溶剤を留去した。残渣をエタノールおよび ジイソプロピルエーテルの混合液で再結晶すると、融点 148℃ないし150℃を有する目的化合物 383m gが得られた。

参考例29

5- [4-(]-ベンジルベンズイミダゾール・5-イ ルメトキシ) ベンジル》 -3-トリフェニルメチルチア ゾリジンー2、4ージオン

5 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - トリフェニルメ チルチアゾリジン-2, 4-ジオン 822mg、アゾ ジカルポニルジピペリジン 454mg、無水トルエン 6 m 1 およびトリプチルホスフィン 0, 4 4 m 1 の 混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に1-ベ ンジルー5 -- ベンズイミダゾールメタノール 349m gを加え、3時間撤掉した後、室温で10日間放置し た。反応混合物から溶剤を留去し、残渣をシリカゲルカ ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:nーヘキサンコ 3:1→1:0) に付して精製すると、軟化点90℃な いし91℃を有する目的化合物 0.32gが得られ

試験例1 血糖降下作用

体重 40g以上で高血糖状態を示す維性 KK マウスに 各化合物を ポリエチレングリコール400:水=1: 1の溶剤に混合して経口役与し、飽食条件下で18時間 放置した。次いで無麻酔下で尾静脈より採血し、グルコ ースアナライザー GL-101 (商標名、三菱化成

(株) 製) またはグルコローダーーF (商標名、シノ

【0354】血糖降下率は以下の式より求めた。 【0355】血粉降下率(%)=|(溶剂投与群血糖值

一化合物投与群血糖値) /溶剂投与群血糖値) ×100 結果を以下に示す。

6

1000	0.1	
【表13	81	表

実施网番号 血糖降下率(%) 投与量 (842/kg)

3	1	36.2
2	1	27. 2
3	į	11. 2
4	1	19.3

表から、本発明の化合物は優れた効果を示した。 試験例2 アルドース還元酵素阻害作用 牛の木晶体のアルドース巡元酵素はS.Hyman およびJ.H. よびM.Inagaki, I.Miwa およびJ.Okuda [Arch.Biochem. Blophys.、216 巻、337 夏(1982年)]に記載の方法に よって分離および部分精製した。そして、その活性はVa

特開2000-1487 334

333

年)]に記載の方法により光度的に測定した。酵素活性の 阻害は本発明の化合物の5μg/ml濃度で測定した。 【0357】結果を以下の表に示す。

* [0358] [表139]

表 7

実施例番号	5 μ g / m l 濃度における	
	限書率 (%)	(µg/m1)
1	80.3	0.77
3	79,6	1, 40

試験例3 養性

実験動物として F 3 4 4 系維性ラットを用いた。実験に は一群5匹を用いた。被験化合物は各種物に経口で50 mg/ml体重量が2週間投与された。被験化合物は実 施例1および2で得られた化合物である。動物は投与後 2 週間観察された。そして、その期間中、被験化合物に 起因した異常はなんら見られなかった。

【0359】各動物に対する実質投与量の観点から、死 ている。

[0360]

【発刷の効果】 本発明の一般式(1) を有する縮合複素 環化合物またはその塩は、インスリン抵抗性、高脂血 京、高血糖症、妊娠糖尿病、肥滞症、耐糖能不全状能、炎

式会社内

※糖尿線合併症、動脈硬化症、白内障および多嚢胞卵巣症 **経群等を改善し、更にアルドース器元経素別害作用、5** - リポキシゲナーゼ閉害作用および過酸化脂質生成抑制 作用を有しており、したがって高脂血症、高血糖症、肥 **満寐、耐糖能不全、高血圧症、骨粗鬆症、無拘智、胸肪** 肝、糖尿病合併症、動脈硬化症、白内障等の予防薬およ び/または治療薬、および上記疾病以外の、妊娠糖尿 竊、多嚢胞卵巣症候群等のようなインスリン抵抗性に起 亡率0は本発明の化合物の海性が非常に低いことを示し 20 関する疾病の予防薬および/または治療薬、ならびに炎 症性疾患、アクネ、日焼け、乾癬、湿疹、アレルギー性 疾患、喘息、GI潰瘍、心血管性疾患、アテローム性動 新師化症および虚血性疾動により新紀される細胞損傷等 の予防薬および/または治療薬として有用である。

フロントベー	ージの続き					
(51) [nt.Cl.	· 羅別記号		FI		ž-41-	Y (参考)
A 6 1 K	31/00 6 1 3		A 6 1 K	31/00	613	
A 6 1 P	43/00				643D	
A 6 1 K	31/4184			31/415	613	
	31/422			31/42	602	
	31/425 6 0 2			31/425	602	
C 0 7 D	413/12		C O 7 D 4	113/12		
// C07D	235/06	2	235/06			
	235/12	235/12				
	小口 実		(72)発明者	藤原 俊彦		
	東京都福川区広町1丁目2番58号	三共株		東京都品川区広	町1丁目2番58号	三共株
	式会社内			式会社内		
(72)発明者	柳沢 宏明		(72)発明者	掘越 大能		
	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株		東京都品川区広	町1 T目2番58号	三共株
	式会社内			式会社内		
(72)発明者	藤本 光一		(72)発明者	吉岡 孝雄		
	東京都温川区広町1丁目2番58号	11.42		東京都島田区広	WITE 1 TE 2 器58母	二世校

式会社内